

De Ontwikkelingsbioloog en de Alchemist

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. R.E. Poelmann

Bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het gebied van de humane ontwikkelingsbiologie,
in het bijzonder van het cardiovasculaire systeem
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 29 juni 2001.

Meneer de Rector magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Enkele jaren geleden hebben de drie medische bibliotheken van Bethesda, Philadelphia en St.Louis een deel van hun collecties samengevoegd en gezamenlijk een tentoonstelling georganiseerd ter gelegenheid van het 500ste geboortjaar van Paracelsus. Paracelsus was een tijdgenoot van andere eigenzinnige denkers zoals Luther, Copernicus, Erasmus en Leonardo da Vinci in een periode van grote veranderingen. Ik zal trachten te verduidelijken wat die oude Paracelsus de moderne ontwikkelingsbioloog te vertellen heeft. Daarna kom ik tot de kern van mijn betoog: wat heeft U te verwachten van de ontwikkelingsbioloog?

Paracelsus was in historisch perspectief een kleurrijk figuur, waarover veel te vertellen zou zijn. Voor vanmiddag is het belangrijk te weten, dat hij zoon was van een arts die mijnwerkers en metaalbewerkers als patiënt had. Daardoor leerde hij inzien dat omgevingsfactoren, milieufactoren, een belangrijke invloed hebben op de gezondheid. Door zijn observatievermogen leerde hij oorzaak aan gevolg te binden en door te experimenteren gaf hij de geneeskunde voor het eerst een wetenschappelijk scheikundige basis. Door zijn contacten met de beroepsgroepen van metaalbewerkers en smelters, maakte hij ongetwijfeld ook kennis met metallurgische praktijken, waardoor hij later geheimzinnige “metalen” ging gebruiken zoals kwikzilver en zwavel. Hij deed dit niet alleen ter bestrijding van kwalen als syfilis en kroep, waar hij overigens grote faam mee verwierf, maar ook om het enig echt belangrijke metaal, namelijk goud te maken. Met andere woorden: Paracelsus was alchemist en dat in beide betekenissen van het woord. Paracelsus was op zoek naar het universele medicijn om alle ziektes, inclusief veroudering, te genezen en hij was op zoek naar het transformatieproces om goud te maken. Toentertijd leek het nog mogelijk om met één benadering, het zoeken naar de Steen der Wijzen, het gehele wereldbeeld te veranderen. Stelt u zich eens voor: alle ziekten de deur uit en niemand gaat meer dood. We kunnen de artsen, de ziekenhuizen, het Ministerie van Volksgezondheid en NWO opdoeken en hoeven ons belastinggeld niet meer te besteden aan het wegwerken van de wachtlijsten, maar kunnen het eindelijk nuttiger uitgeven aan andere belangrijke hebbedingetjes, zoals 6-baans autowegen.

Transformatie was het sleutelwoord voor de oude alchemist, maar dat is het tegenwoordig ook voor de moderne ontwikkelingsbioloog. Er zijn natuurlijk grote verschillen tussen beiden. De alchemist was altijd een man, werkte in zijn eentje en in het diepste geheim, terwijl ontwikkelingsbiologen van beiderlei kunne zijn, vrijwel altijd in teamverband werken en in deze tijd is het ze geraden in de volle openbaarheid te werken.

De aloude alchemist maakte gebruik van nauwkeurig beschreven protocollen, die zorgvuldig gevolgd moesten worden om het uiteindelijke doel te kunnen bereiken.

Paracelsus heeft daarover ook een boek geschreven, de *Coelum Philosophorum*, onderverdeeld in zeven *Defensiones*: een stapsgewijs gestructureerd werkschema. Vanuit mijn eigen laboratorium ervaring bezien, bevatten deze overigens een zeer cryptische receptuur. Ondanks zijn zorgvuldige handleiding moet Paracelsus tenminste het vermoeden hebben gehad, dat niet iedereen ermee overweg zou kunnen, zoals blijkt uit zijn nawoord. Ik vertaal vrij de laatste regels van zijn appendix: „Hierin heb ik de gehele kunst beschreven, duidelijk en compleet. Indien u het nog steeds niet begrijpt of er niet in geschoold bent, het zij zo. In dat geval is het beter dat alles verborgen blijft en niet publiekelijk bekend gemaakt wordt“. Alchemie werd dus heel bewust in het verborgene bedreven. Toegeven dat je gefaald had in het bereiken van je doel was toen blijkbaar ook al niet zo aantrekkelijk.

De alchemist streefde naar zuivering van de zeven elementen, die namen droegen gerelateerd aan de zeven hemellichamen: om te beginnen de minder perfecte Mercurius, Jupiter, Mars, Venus en Saturnus en tenslotte natuurlijk Luna en Sol, de voorstellingen van zilver en goud. Door destillatie, kristallisatie, en sublimatie konden stoffen worden gescheiden en gezuiverd; door oplossen en coaguleren, door amalgaamvorming konden ze worden getransformeerd.

Wat betekent het begrip transformatie voor de ontwikkelingsbioloog.

Ontwikkelingsbiologen, man of vrouw, maken ook gebruik van nauwkeurig beschreven protocollen. Deze zijn neergelegd in vele laboratorium handleidingen, die overigens ook niet altijd even helder zijn.

Ontwikkelingsbiologen streven naar opheldering van de geheimen van celinteracties, gebaseerd op de codes verborgen in de volgorde in het DNA van de vier baseparen. De wetenschap is dus al sterk vereenvoudigd, aangezien in de 500 jaar sinds Paracelsus het aantal van zeven raadselen is gereduceerd tot vier baseparen. Indien eenvoudige extrapolatie is toegestaan, zullen we nog eens 500 jaar nodig hebben voordat we die ene Steen der Wijzen verkregen hebben. We hebben natuurlijk al wel een naam voor die Steen der Wijzen, het humane genoom. De regeringsleiders van de Verenigde Staten en Engeland hebben dit jaar verkondigd dat het humane genoom compleet is. Maar wij, zeer gewaardeerde toehoorders, weten natuurlijk dat het humane genoom nog lang *niet af* is, en gevolgd wordt door proteomics, glycomics, metabolomics - enzovoorts. We moeten het ministerie van Volksgezondheid en NWO misschien nog maar even in stand houden voor de financiering van dat alles.

Als ontwikkelingsbioloog wil ik u nu tonen welke ontwikkelingen van belang zullen zijn voor de volksgezondheid. Twee grote doorbraken zijn daarbij in het bijzonder van belang. De eerste doorbraak heeft zich kort geleden voltrokken en draagt een naam, Dolly. De tweede zal zich binnenkort aandienen en ik hoop daar een bijdrage aan te kunnen leveren. De werknaam van deze nog toe te lichten potentiële doorbraak is “Epidici”.

Eerst Dolly. Hoewel de draagtijd van een schaap - Dolly was een schaap - ongeveer

een half jaar is, was de draagtijd van het programma dat leidde tot Dolly bijna 70 jaar. Aan het eind van de twintiger jaren slaagde de stamvader van de experimentele ontwikkelingsbiologie en latere Nobelprijswinnaar, Hans Spemann erin, een pas bevruchte eicel van een salamander in tweeën te delen. Beide cellen konden zich ontwikkelen tot identieke larven. Hij gaf hiermee de aanzet tot wat later kloneren werd genoemd. Pas halverwege de jaren tachtig lukte het de Deen Willadsen om de kern van een eicel te vervangen door de kern van een andere, maar nog steeds embryonale, cel. Hierdoor ontstond een eicel met een nieuwe kern afkomstig van een donor. Deze gerecombineerde eicel leverde na terugplaatsing in een draagmoeder een gekloonde schaap op. Een jaar later, in 1987, werden in de Verenigde Staten de eerste kloonkoeien geboren, waarmee de algemene toepasbaarheid van deze toch wel complexe techniek werd aangetoond.

De doorbraak die Ian Wilmut met Dolly in de jaren negentig maakte, betrof het inbrengen in de eicel van gedifferentieerde, niet-embryonale kernen, afkomstig van volwassen uiercellen van een donor. Naamgeving is ook bij wetenschappelijk onderzoek van belang. Dit fameuze schaap is vanwege de uierstamcel vernoemd naar de wat ruim bemeten zangeres Dolly Parton. Wat Wilmut bereikte, was in tegenspraak met het ontwikkelingsbiologisch dogma, dat zegt dat éénmaal gedifferentieerde cellen niet in hun ontwikkeling terug kunnen gaan naar een vroeger stadium. Wilmut moest overigens brute kracht gebruiken voordat hij zijn cellen ervan kon overtuigen, dat ze wel in ontwikkeling terug konden gaan. De cellen, waarvan de kernen voor transplantatie gebruikt zouden worden, moesten eerst aan een streng hongerregime blootgesteld worden. Inmiddels zijn al verschillende andere celtypen tot zo'n dé-programmering gedwongen, hetgeen wederom een algemene toepasbaarheid aantoont. Na het schaap Dolly, is de muis Cumulina gevolgd, en vervolgens nog een varken, kalf en geit. Het wachten is nog op primaten. U verwacht natuurlijk dat ik vervolg met ... en de mens. Maar ik denk dat weinig mensen daarop zitten te wachten, zelfs als het succes-percentage belangrijk meer zou zijn dan het enkele procent van nu. De toepasbaarheid van de principes van kloneren is niettemin zo interessant dat in het afgelopen jaar het tijdschrift "Cloning" in het leven is geroepen.

In het kader van mijn betoog past het belang dat ik hecht aan het voortschrijdend inzicht dat gedifferentieerde, gespecialiseerde celkernen kunnen worden gedé-programmeerd naar een fase die vergeleken kan worden met een cel in een vroeg-embryonaal stadium. Deze dé-programmeerbare cel zal ik voor het gemak „stamcel“ noemen. Voor de duidelijkheid: dit is een andere cel dan de embryonale voorlopercel die zich strikt houdt aan de normale ontwikkelingsbiologische principes, gaande van bevruchte eicel tot het stadium dat nu dit auditorium bevolkt.

Op het gebied van de stamcellen zie ik binnen afzienbare tijd een tweede grote doorbraak, leidend tot stamcel therapie. Stuart Orkin noemt dit in een recente aflevering van *Nature Medicine* nog stamcel alchemie. Blijkbaar verwacht hij hiervan het universele medicijn en misschien het goud, alhoewel dat voorbehouden zal blijven aan

de grote farmaceutische firma's en biotechbedrijven.

Wat is mogelijk met stamceltherapie? Om dat duidelijk te maken moet ik u, gewaardeerde toehoorders, al is het maar héél even, transformeren tot leden van een bepaalde muizenstam.

Zo, u bent nu extra gevoelig voor de gevolgen van een hartinfarct en zonder goede behandeling verslechtert uw toestand snel, doordat een deel van de hartspier afsterft, zodat uw bloed niet meer op de juiste wijze voortgepompt kan worden. Een team van wetenschappers heeft echter een nieuwe behandeling of therapie ontwikkeld, gebruikmakend van stamcellen. Dit is sneller uitgesproken dan uitgevoerd, want er moet een strenge selectie van cellen plaats vinden, die gezocht worden in het beenmerg. Gelukkig is er in uw familiestam een niet-mutante achterneef die wel wat van zijn gezonde beenmerg wil afstaan. Het team van onderzoekers is in staat om een paar duizend cellen te selecteren op grond van een ingewikkelde combinatie van eigenschappen, en deze cellen vervolgens te transplanteren via een eenvoudige injectie direct in de beschadigde plaats van het hart. Vanwege de betrouwbaarheid van het experiment moet een minimum aantal muizen gebruikt worden. Maakt u zich geen zorgen, er zijn in dit Auditorium voldoende aanwezigen. In de follow-up van de therapie wordt vastgesteld bij hoeveel van u de behandeling met stamcellen is aangeslagen. Het is de groep onderzoekers en artsen na intensief overleg duidelijk geworden dat de genezingskans beperkt is. Alleen diegenen zullen overleven, bij wie de stamcellen zich ook werkelijk ingenesteld hebben in het hart om daar de functie van het zieke hart te ondersteunen.

Ik zie u twifelen aan uw overlevingskansen en ikzelf wil liever ook niet het risico lopen om met een kleiner aantal belangstellenden deze zitting af te sluiten, dan waar we mee begonnen zijn. Daarom zal ik u eerst weer transformeren tot menselijke toehoorder.

Zo, als u uw snorharen weer met rust kunt laten, zal ik het aantal overlevende muizen bekend maken. Bij 40% van de muizen heeft de therapie gewerkt. Vanwege die andere 60% had ik u toch maar iets eerder teruggehaald. Bent u nu teleurgesteld vanwege het beperkte succes? Bedenk dan dat kloneren als potentiële therapie hooguit 5% succes geeft.

Nu de werkelijkheid. Recentelijk hebben drie verschillende onderzoeksteams inderdaad stamcellen, afkomstig uit beenmerg ingespoten bij proefdieren.

- Volgens geruchten zijn er zelfs al een paar patiënten behandeld-

Bij deze proefdieren was een hartinfarct opgewekt. De stamcellen nestelden zich in de hartspier, transformeerden tot cardiomyocyten en soms zelfs tot cellen van de bloedvaatwand. De gelukkigste proefdieren, die 40%, hebben bij één van de drie onderzoeksteams zelfs een aantoonbaar betere hartfunctie. Soortgelijke benaderingen hebben uitgewezen dat ook stamcellen uit andere bronnen gehaald kunnen worden.

Zelfs huidcellen en onderhuids vetweefsel kan getransformeerd worden tot hartspiercellen. Er is dus nog hoop voor diegenen onder ons die moeite hebben hun lichaams-

gewicht op peil te houden. Misschien zal liposuctie ooit een economisch verantwoorde ingreep worden?

Dit alles lijkt sterk op het resultaat dat bereikt kan worden nadat je de protocollen tot en met het voorlaatste hoofdstuk van het boek van de alchemist perfect hebt gevolgd. Hierin werd het zilver gekarakteriseerd, maar het moeilijkste hoofdstuk moet nog komen. We gaan natuurlijk voor goud.

Het allerbelangrijkste aspect van transformatie, namelijk datgene waarmee ik mezelf sterk bezighoud, zal ik toelichten aan de mogelijke toepassing bij het bestrijden van de gevolgen van hartinfarct en sommige andere ziekten van de hartspier. Nu kom ik terug op de stamcel met de wat mysterieuze naam van Epidici's. *What's in a name?* Bij Epidici is de naamgeving wat minder sensueel verlopen dan bij het schaap Dolly. Het is een afkorting van „Epicardial derived cell“, ofwel epicard stamcel. Waarom zal ook de Epidici voor een doorbraak kunnen zorgen? Daarvoor moet ik u terugvoeren naar de vroege ontwikkelingsfase, waarin het hart net gaat kloppen. Bij de mens is dat ongeveer twee en een halve week na de bevruchting. In dat stadium bestaat het hart uit twee lagen: de endocardiale binnenbekleding en de buitenmantel, bestaande uit hartspier, ofwel myocard. Het myocard is het samentrekkende spiergedeelte van het hart. Bij een volwassen mens, maar ook al bij een pasgeborene, bestaat het hart niet slechts uit deze twee, maar uit meer dan tien verschillende celtypen. De logische vraag die we ons stelden was, waar komen die overige cellen vandaan? Het antwoord is simpel te formuleren: deze ontstaan buiten het hart en groeien op verschillende momenten de hartspier in. Eén van de belangrijkste populaties ontstaat uit het epicard. Indien het epicard belemmerd wordt in zijn uitgroei - wat in een bevrucht en gedurende enkele dagen geïncubeerd kippenei experimenteel uitvoerbaar is - dan blijft het gehele hart sterk achter in groei, er ontstaan geen kransvaten en het kippembryo gaat in de tweede ontwikkelingsweek dood. Ik postuleer daarom, dat de Epidici's een instructieve interactie aangaan met de hartspiercellen. Internationaal heeft een aantal onderzoeksgroepen zich inmiddels op het epicard gericht, en zijn er genen opgespoord die uitsluitend of vooral in het epicard tot expressie komen. De functie van de meeste van deze genen is natuurlijk nog niet ontrafeld.

De belangrijkste boodschap van de ontwikkelingsbioloog aan de klinicus is, dat we een groep cellen in handen hebben die het hart ingroeit, en de hartspier instructies geeft, dan wel de hartspier in leven houdt. Het ter beschikking hebben van Epidici's kan interessant zijn ingeval het hart minder goed functioneert. Stelt u zich maar voor welke mogelijkheden er ontstaan, wanneer we een reageerbuisje met cellen beschikbaar hebben, die van ons de juiste informatie hebben meegekregen om het zieke hart te helpen. De epicardcellen zelf kunnen het hart binnendringen en de wand van bloedvaatjes in de hartspier vormen, of ze kunnen de prikkelgeleiding van de hartspiercellen verbeteren. Deze Epidici's behoeven waarschijnlijk niet eens van embryonale herkomst te zijn. Ze zouden geogost kunnen worden van het epicard van de

patiënt in kwestie. Tijdig een groepje Epidici's afnemen is dan wel noodzakelijk. In de eigen onderzoeksgroep zijn, in samenwerking met collega Daemen uit Maastricht de eerste stappen gezet om te komen tot een kweek van menselijke Epidici's. De eerste genen zijn reeds gekarakteriseerd. In samenwerking met onder meer TNO en de afdelingen Cardiologie en Immuno-haematologie van het LUMC worden nog andere opties onderzocht. Hiervoor is nog wel het één en ander nodig, waarbij de belangrijkste factoren zijn: tijd, geld en een beetje geluk. In een recent interview met Mare meende onze cardioloog Douwe Atsma dat we niet met lucht-fietserij bezig zijn, en dat stamceltransplantatie een grote, maar logische stap is. In mijn eigen woorden: we zijn nu toe aan het laatste hoofdstuk van de alchemist.

Gezien de aard van mijn benoeming zal ik nu nader ingaan op de ontwikkelingsbiologie van het cardiovasculaire systeem. Bijna alle diersoorten, die groter zijn dan een paar millimeter, maken gebruik van een hart en vaatstelsel om bloedvloeistof door het lichaam te pompen. Deze vloeistof draagt o.m. voedingsstoffen aan en verwijdert afval en heeft bovendien nog veel meer functies, zoals het vervoeren van bloedcellen. In principe komt het bloed overal, zoals u regelmatig zelf ervaart wanneer u zich prikt, of snijdt. Toch is het bloedvaatstelsel op een vast geprogrammeerde, voorspelbare, wijze in het lichaam aanwezig. Dat is ook de reden dat chirurgen het opereren aandurven: ze kennen het resultaat van het programma. Dat ingewikkelde vaatstelsel is natuurlijk niet zo maar lukraak ontstaan. Het wordt vroeg in het embryonale leven gevormd, maar daarna grotendeels weer afgebroken en herhaaldelijk geremodeleerd. Het adapteert zich aan de eisen van iedere afzonderlijke ontwikkelingsfase, tot de uiteindelijke, volwassen situatie is bereikt. Al die remodeleringen moeten natuurlijk wel steeds leiden tot een levensvatbare volgende fase. Dat gebeurt bij de mens lang niet altijd. Dit moge blijken uit het grote aantal spontane onderbrekingen van de zwangerschap. Schattingen spreken van 60-70%, waarvan, wederom naar schatting, de helft wordt veroorzaakt door fouten in de ontwikkeling van het cardiovasculaire systeem.

Ik veroorloofde me in mijn hoorcolleges wel eens vergelijkingen. U weet hoop ik nog wat hoorcolleges zijn? Het geven van hoorcolleges wordt in de huidige onderwijssetting hopeloos ouderwets geacht en dient vervangen te worden door zelfwerkzaamheid en interactieve werkgroepen.

Ik maak dus fijn misbruik van deze speciale gelegenheid om nog één keer een hoorcollege te geven. Ik maakte dus een mechanische vergelijking ongeveer als volgt. Ik vergeleek de embryonale ontwikkeling van zeer eenvoudig tot ingewikkeld met de ombouw van een houten stepje (niet zo'n high-tech aluminium ding), via een citybike (met boodschappenmandje), een racemotor (met milieusparende uitstoot), naar (Bas, dit zal je niet aanspreken) kreukvrije Volvo, tot tenslotte de zwaargepantserde Leopard II A5 (Bas, dit moet je aangesproken hebben). Er zijn maar twee belangrijke eisen: het apparaat moet tijdens de remodelering blijven rijden en ik moet erin kunnen zitten.

Ik kan zo iets natuurlijk wel in een hoorcollege overbrengen. Ik zie nog niet hoe je een groot aantal groepen studenten in een hedendaagse werkgroepvorm de opdracht geeft om ze een stepje te laten omknutselen tot een tank - en met welk leerdoel? - teneinde ze het probleem: hoe-houd-ik-een-onwikkeland-embryo-in-leven, beter te laten begrijpen.

De samenstellende bouwstenen van het hart en van de vaatwand zijn afkomstig van grotendeels bekende, maar verschillende, embryonale voorlopercellen. De assemblage van de verschillende bouwstenen tot een zinvol construeerde wand vereist een goede timing, omdat correcte interacties tussen de *dochtercellen* cruciaal zijn.

Hier doet zich iets merkwaardigs voor. Ik vertelde u eerder, dat alchemisten mannelijk gender-gevoelig zijn, maar dat ontwikkelingsbiologen daar minder mee behept zijn. Als ze echter over hun cellen praten, slaan ontwikkelingsbiologen door naar de andere kant: er wordt altijd liefdevol gesproken over “dochtercellen”, maar nooit van „zoocellen“.

Ik had het over de bouwstenen van de vaatwand. Afzonderlijke verstoring van de binnenbekleding, het endotheel of van gladde spiercellen zal kunnen leiden tot ontsporingen in de vorming van de vaatwand, resulterend in aangeboren afwijkingen. Dit is zo'n ingewikkeld onderwerp dat het vele congressen lang wetenschappers en klinici zal blijven bezig houden. Op die congressen blijkt tevens dat ieder jaar een ander gen verantwoordelijk wordt gehouden voor dezelfde hartafwijking. Ik zal dat toelichten aan de cardiovasculaire afwijkingen die onderdeel vormen van het zg. DiGeorge syndroom. Patienten met dit syndroom, worden gekenmerkt door het ontbreken van een groot gebied op chromosoom 22, dat ongeveer in totaal wel zo'n 30 genen bevat. Natuurlijk bent u, als geïnteresseerd toehoorder, benieuwd om welk gen het nu werkelijk gaat. Dan moet u weten, dat dit gebied bij verschillende diersoorten anders georganiseerd is. Dit zou kunnen verklaren, waarom in 1998, DiGeorge-achtige hartafwijkingen bij de kip veroorzaakt kunnen worden door het Hira-gen. In 1999 worden bij de mens deleties van het gen UFD1-like, verantwoordelijk geacht; maar dit jaar moet bij de muis het gen Tbx1 het antwoord zijn. Overigens, is bij authentieke DiGeorge patienten nog geen Tbx1 mutatie vastgesteld. Als klap op de vuurpijl blijkt Tbx1 bovendien niet tot expressie te komen in de cellineage, die verantwoordelijk geacht wordt voor het DiGeorge syndroom, de neurale lijst. Gelukkig hebben we zelf een ander kandidaatgen, en Beerend Hierck is heel innovatief bezig om met retrovirale vectoren, sense en antisense constructen in te brengen om vast te stellen wat er nu echt aan de hand is. Het boeiende is, dat het materiaal waarmee hij werkt, ook nog een stromings-fysiologische component heeft. Een aantal genen zijn, zoals dat heet, *shear-stress responsive*. Dit betekent dat hun activiteit gereguleerd wordt door versterking of verzwakking van de bloedstroom, zoals onderzocht met ons inmiddels internationaal toegepaste veneuze clipmodel. Aangezien een embryo sterk groeit zal ook de bloedstroom voortdurend en sterk veranderen. De Nederlandse Hartstichting

heeft andermaal de moed gehad om een groot project op dit gebied te willen ondersteunen. Ik verwacht dat hiermee de relatie aangetoond zal worden tussen hemodynamiek, de vorming van belangrijke signaalstoffen, zoals endotheline en stikstofdmonoxide, en het ontstaan van specifieke aangeboren cardiovasculaire afwijkingen.

Ook voor de periode na de geboorte is onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan de vaatvorming nog steeds van groot belang. Te denken valt aan aderverkalking, wondgenezing, tumvorming, cyclisch herstel in baarmoeder en eierstok, samenhangend met de voortplanting, en herstel na hartinfarct. Het embryo bezorgt ons dus een fraai model om de normale interacties te bestuderen, die tijdens ziekteprocessen in overdreven mate worden uitvergroot met een ongewenst effect. Dit maakt onderzoek aan embryonale stadia extra waardevol. Ik benadruk het woord extra, want een ontwikkelingsbioloog heeft in feite geen bijzondere motivatie nodig om in deze onderwerpen geïnteresseerd te zijn.

Het LUMC, mede gedreven door de mogelijke toepasbaarheid van het onderzoek, heeft het gehele onderzoeksveld vaatvorming, waartoe natuurlijk iets meer wordt gerekend dan uitsluitend de ontwikkelingsbiologie van het cardiovasculaire systeem, aangemerkt als een *zwaartepunt*. Dit is geheel terecht, want zoals het Institute for Scientific Information kort geleden berekende, hoort het Leidse cardiovasculaire onderzoek op wereldschaal tot de absolute top.

Het zal u duidelijk zijn dat experimentele benaderingen broodnodig zijn voor een ontwikkelingsbioloog. Onderzoek aan menselijke embryo's is vanwege een groot aantal redenen beperkt en zal noodzakelijkerwijs voornamelijk beschrijvend zijn. In een land als de Verenigde Staten met zijn huidige Texaanse provinciale politiek, wordt zelfs dat onmogelijk gemaakt en ook internationale samenwerkingen op dit gebied worden door budgettaire dwangmaatregelen bedreigd.

Dit dwingt me om even stil te blijven staan bij het uitvoeren van dierexperimenten. Hieraan zitten twee aspecten. Het ene aspect, de wetenschappelijke waarde van het onderzoek van embryo's meen ik inmiddels voldoende toegelicht te hebben. Het andere aspect betreffende de waarden van het dier verdient nog enige bespreking. De samenleving accepteert maar moeizaam het uitvoeren van dierexperimenten en dus is hier een uitgebreide regelgeving in het leven geroepen. Volgens de Wet op de Proefdieren is het niet toegestaan dierexperimenten uit te voeren, tenzij aan een grote reeks van infrastructurele en personele voorwaarden is voldaan. Onderzoekers dienen hun plannen voor het uitvoeren van een dierexperiment onder meer voor te leggen aan de Dierexperimenten commissie, de DEC. Toen u zoeven in de gedaante van een proefdier verkeerde, dit ter geruststelling achteraf, was u natuurlijk ook *geDECt*. Ik ervaar een steeds strakker wordende regelgeving. Deze hangt samen met een groeiend wantrouwen in delen van de samenleving. Hoewel het uitvoeren van dierproeven sterk aan banden is gelegd, getuige een halvering van het aantal proefdieren over de laatste decennia, en de praktijkvoering door vele commissies wordt gecontroleerd, is

dit alles blijkbaar nog steeds niet voldoende. Ook de controleurs dienen gecontroleerd te worden, *quis custodit custodes*.

Het vertrouwen dat de samenleving zou behoren te hebben, kan alleen verdiend worden indien het wetenschappelijk veld afdwingt door de manier van optreden. De wetenschappers realiseren zich dat ook, want hun eerlijke en volledige informatie leidt tot een goed gefundeerd oordeel en advies van de DEC. Dit advies moet per slot van rekening dienen als verantwoording naar de samenleving.

De emoties in de samenleving, echter, pakken soms spijtig genoeg verkeerd uit.

Collega Havekes maakte me kort geleden attent op een Engelse e-mail pol georganiseerd door de als objectief bekend staande BBC. Iedereen kon zijn of haar mening geven over de toelaatbaarheid van dierproeven. Tot grote verbazing leidde dit tot een totalitair aandoende meerderheid tegen het uitvoeren van dierexperimenten. Nadat overduidelijk bewijs beschikbaar kwam van frauduleus stemgedrag, moest de BBC deze enquête vroegtijdig uit de lucht halen. In het Verenigd Koninkrijk is de situatie grimmig met onder meer bomaanslagen. In ons eigen land is de argumentatie gelukkig heel wat rationeler. Niettemin gaat de Stichting Proefdier Vrij zeer vrij om met het waarheidsgehalte van haar activiteiten, getuige de tendentieuze onjuistheden, die de website en de radio-ondersteunde campagnes ontsieren.

Welbeschouwd zijn de uitgangspunten van de onderscheiden groeperingen erg dwars: familieleden van patiënten zien graag verbetering van de gezondheid, enthousiaste onderzoekers beloven gouden bergen, farmaceutische industrieën verdienen bergen met goud, en slecht te overtuigen actiegroepen zien op hun best wat geglitter. Mijn oproep aan het onderzoeksveld is: communiceer als nooit tevoren, leg uit wat je doet, en waarom. Met andere woorden: handel niet als de alchemist, maar werk in openheid.

Dit brengt mij tot de analyses en de detectiemethoden die aangepast moeten worden aan de nieuwe onderzoeksvragen, die zowel hemodynamisch, structureel, alsook moleculair-biologisch van aard zijn. Ik wil daartoe één relatief nieuwe benadering noemen: nuclear magnetic resonance imaging, of MRI genoemd. De basis voor deze techniek is niet nieuw, zoals collega Huub de Groot niet al te lang geleden in deze ruimte betoogde, maar de imaging van met name kleine proefdieren is van recentere datum. Voor niet-invasieve diagnostische doeleinden is de MRI reeds langer in gebruik om ziektebeelden bij patiënten op te sporen en structuren kleiner dan 1 millimeter zijn reeds terug te vinden. We willen echter hoge resolutie beelden verkrijgen van een muis -ter vergelijking: er passen ongeveer 4000 muizen in een mens- en zelfs van een muizenembryo -ter vergelijking: er zitten naast alle andere moederlijke organen, gemiddeld ongeveer een dozijn embryo's in een zwangere muis- en zelfs onderdelen van organen in een embryo -ik laat de laatste vergelijking aan uzelf over. Met deze eisen is het noodzakelijk naar hogere veldsterkten te gaan en naar technische voorzieningen die het mogelijk maken sterke vergrotingen te realiseren. Inmiddels hebben we zelf reeds drie-dimensionale beelden verworven van de complete vascula-

tuur van kippenembryonen. Van muizenembryonen in de baarmoeder zijn kwantificeerbare gegevens van de bloedstroom door het hartje en de navelstreng verkregen en van een volwassen muis bewegende beelden van de hartkamers tijdens de contractie. Hiermee is niet alleen onderzoek naar structurele afwijkingen mogelijk, maar eveneens naar functionele activiteiten. Voor de naaste toekomst zal veel afhangen van ontwikkelingen in de hardware en software en hoewel reeds heel veel mogelijkheden bestaan, is er nog veel te verwachten. Of, zoals Ted Baker in een recent kindercardiologisch congres in een sessie over de toepassingen van MRI verwoordde: “The golden years are yet to come”.

Voor de ontwikkelingsbioloog, die geïnteresseerd is in de groei, de bouw en het functioneren van het hart en bloedvaatstelsel zijn dit fascinerende beelden. Het zijn tevens beelden waarmee een jonge generatie enthousiast gemaakt kan worden voor dit vak, een vak dat ingebed is in de afdeling Anatomie en Embryologie. Wat is dat: anatomie? Een oud vak met een rijk verleden, maar ook een dood vak zonder toekomst? De Anatomische Les, die alleen nog maar een plaats verdient op het etiket van de wijnflessen die de MFLS als dank aan haar docenten geeft? Het was overigens goedgekozen wijn.

Die enkele keer in het laatste decennium dat een echte klassieke anatoom het toptijdschrift *Nature* haalde was inderdaad omdat het vreselijk bijzonder gevonden werd dat er in dat vak dat “af” is, nog iets nieuws te beleven was. Het betrof in dat enkele geval een zeer nauwkeurig uitgeprepareerde spier in het menselijke hoofd die eigenlijk uit 2 spieren bleek te bestaan. Maar laten we eerlijk zijn: grote ontdekkingen in de macroscopische anatomie worden niet meer verwacht. Dit betekent niet dat het vak bij de biobak gezet mag worden. Ik mag u er nog even aan herinneren dat Mr. President en Mr. Prime minister het humane genoom compleet verklaard hebben, maar niemand haalt het toch in zijn hoofd om vervolgens het humane genoom te composteren?

Er zijn zwaarwegende onderwijskundige redenen om de anatomie haar plaats in Leiden te doen behouden, maar wel op een andere leest geschoeid dan de orgaangebonden en gefragmenteerde benadering die kort geleden door het nieuwe onderwijsstelsel werd opgelegd: „trek een laatje open en doe mij een pancreas, want de rest heb ik voor dit onderwijsblok niet nodig“. Salvador Dali heeft een fraaie reeks sculpturen gerealiseerd van lichamen waar laatjes uit borst en buik steken. De onderwijsvernieuwers mogen misschien leentjebuur gespeeld hebben bij Dali, maar zij hebben vergeten de werkbaarheid van zijn modellen te toetsen: de laatjes zitten muurvast. Tot mijn genoegen zijn er recentelijk tendenzen te bespeuren die een aanwijzing kunnen zijn - u merkt dat ik me nog wel voorzichtig uitdruk - dat een holistische aanpak in het vernieuwde curriculum gewenst is op juist ons vakgebied.

Ik vind het noodzakelijk om te benadrukken dat een goede anatomische basisvorming in het bio-medisch curriculum thuishoort, omdat planners en vernieu-

wers telkens weer die vraag stellen: is anatomie nog nodig? Er zijn toch goede atlas-sen en er is toch internet met de “visible human”, er zijn toch computerondersteunde lessen? Dit is allemaal waar. De afdeling Anatomie heeft dat ook vroegtijdig herkend en steekt al sinds lange jaren energie in het moderniseren van de onderwijs vormen. De facultaire vragenbank EGEL, toentertijd opgezet door het driemanschap Bos, Van Leeuwen en Poelmann, is zelfs zo succesvol gebleken dat het commercieel gegaan is. Colleges over de embryonale ontwikkeling voor de Biomedische Wetenschappen zijn vervangen door Computer Ondersteund Onderwijs en er is recentelijk, ondersteund door een Stimuleringssubsidie van de Universiteit een programma opgezet samen met de afdeling Heelkunde, dat wordt gedragen door Paul Gobée en dat Clinical Anatomical Skills is gaan heten. Deze vernieuwende vormen van onderwijs zorgen niet alleen voor een dé-mummificatie van het vak anatomie, maar door de combinatie met de ontwikkelingsbiologie wordt ook gezorgd voor verjonging van binnenuit. Uiteindelijk is dit wat er geboden kan en zal worden: veelvormig klinisch relevant onderwijs, zowel klassiek als modern, dat gebruik maakt van een drie- en soms zelfs vierdimensionale benadering, indien we de factor tijd als extra dimensie nemen.

Aan het eind van mijn rede gekomen, gewaardeerde toehoorders, rest mij stil te staan bij een aantal personen die belangrijke momenten van mijn academische bestaan markeren.

Allereerst wil ik mijn erkentelijkheid uitspreken jegens het College van Bestuur van de Universiteit en de Raad van Bestuur van het LUMC vanwege het in mij gestelde vertrouwen.

Dames en heren *studenten*, ik begrijp zelf maar nauwelijks hoe complex de vierdimensionale ontwikkeling van een lichaam verloopt, en begrijp dus terdege hoe moeilijk u het zult kunnen vinden. Ik wil het niet makkelijker maken dan het is, maar ik zal nooit nalaten mijn enthousiasme over te brengen voor de ontwikkelingsbiologie. *Hooggeleerde Daems, beste Dick*, tijdens de afwerking van mijn promotie heb je me voor de voeten geworpen dat ik zo spaarzaam met mijn bevindingen omging. In momenten van twijfel heb ik hieraan steun gehad. Jij wist dat ik meer wist, dan ik mezelf realiseerde. Veel belangrijker is nog, dat je me de liefde voor visuele analyse methoden hebt bijgebracht.

Hooggeleerde Lugtenburg, beste Johan. Jij hebt de visie gehad ons in contact te brengen met die andere gewaardeerde collega:

Hooggeleerde De Groot. Beste Huub, het heeft je passen en meten gekost om een imaging mogelijkheid te incorporeren in je afdeling. Je enthousiasme en realisme zijn aanstekelijk en de hemodynamiek gaat ook echt vorm krijgen. In dit verband wil ik tevens Cees Erkelens noemen, die er telkens voor zorgt dat er géén zand in de machine komt. Van de eigen afdeling is het met name Bianca Hogers, die alle kinderziekten, ook van het opzetten van de nieuwe magnetische resonantie faciliteit, meemaakt. Zoals ik eerder aanhaalde Bianca: de gouden jaren komen eraan.

Hooggeleerde Wladimiroff, beste Joeri, door onze samenwerking, ook met Monique Broekhuizen, heb ik geleerd om te gaan met het feit dat vorm ook een functie heeft. Onze interactie heeft zich inmiddels uitgebreid naar de TU Delft, waar collega Nieuwstadt, samen met Matthieu Pourquié, ook voor hem ongedacht kleine dimensies heeft betreden.

Hooggeleerde Brakman, beste Pieter, in bestuurlijke zin ben je voor mij een voorbeeld, gezien de wijze waarop je een onderzoekscluster, dat vele namen en voorgangers heeft gehad, maar tegenwoordig door het leven gaat als Leiden Vascular Medicine, een plaats hebt gegeven in zowel LUMC als TNO.

My honoured guest and friend Roger Markwald, I want to thank you for providing a second homebase in Charleston, a bee-hive of ideas, opportunities and joined ventures. I am proud to share this day with you.

Medewerkers en oud-medewerkers van de afdeling Anatomie, jullie en nogmaals jullie hebben het mede mogelijk gemaakt. Ik sta op jullie schouders en dat is een comfortabele positie.

De ene schouder wordt gevormd door, laat ik het maar de onderwijsploeg noemen, met Fred van Immerseel, Job, Jacques, Uthman, Paul en niet te vergeten Jeannette Lippits en Arnold Wenink. De andere schouder wordt gevormd door de laboratorieploeg met Liesbeth, Conny, Leonie en Bert, en door Peter en Jan vanwege de proefdieren. Ik wil Monica Mentink speciaal noemen, omdat we, overigens samen met de anderen, de basis hebben gelegd voor de wijde variatie in analysetechnieken, waarover de afdeling nu beschikt. Ik wil graag ook Jan Lens bedanken, die mijn liefde voor visuele weergaves zo voortreffelijk ondersteunt. U hebt vanmiddag, vanwege de speciale ambiance, daarvan niet mee kunnen genieten. Verder de medewerksters van het secretariaat: Betty, Jozien vanwege de DEC, Tamara vanwege LVM, en Joke van Bente van Benten voor haar steun en toewijding en haar pogingen om structuur in mijn werkzaamheden te brengen.

Wetenschappelijk gezien ben ik sterk gestimuleerd door de promovendi waarvan ik (co-) promotor ben (geweest), door onze postdocs Heleen en Pauline, en over de jaren heen vooral ook door Marco de Ruiter, Beerend Hierck, Bianca Hogers en Margot Bartelings.

Mijn collega proximus, zoals dat in de officiële terminologie van deze bijeenkomst heet.

Hooggeleerde Gittenberger-de Groot, beste Adri, alweer meer dan tien jaar geleden ging onder jouw leiding de nieuwe onderzoeksgroep ET, Embryologie en Teratologie, van start. Simon Kroes vergeleek ons in die periode met een Gideonsbende. Ik voorspelde toen dat we vijf jaar nodig zouden hebben om de nieuwe onderzoekslijn op de wereldkaart gezet te krijgen. Dat bleek ongeveer uit te komen, maar voordat de wereld zich dat realiseerde en het door Van Raan *cum suis* meetbaar was, ging er nog

eens vijf jaar heen. Het is door jouw warme aandacht voor persoonlijke ontplooiing inmiddels een hechte groep geworden. Je volharding is beloond en ik ben je veel verschuldigd.

Dan mijn familie, lieve Ma, jij hebt al mijn academische momenten ondersteund en meegevierd; ook het hoogtepunt van vandaag.

Tenslotte *Annelies, Bas en Maartje*, Zonder jullie stevige steun in de rug had deze 29^e juni er heel anders uitgezien. Dank voor je geduld, en ik heb begrip voor het ongemak dat soms toch uit jullie ogen straalde als ik weer, of nog steeds met mijn grote hobby bezig was. Gelukkig heeft Maartje zelf aan den lijve ondervonden, hoe plezierig het kan zijn, indien een afstudeerbegeleider bereid is ook in het weekeinde de allerlaatste scriptie na te kijken.

Of, zoals Maarten Hopman kortgeleden opmerkte: „professor word je niet in de baas zijn tijd“.

Ik heb gezegd.

